

分子生物学

基础与临床

Fenzi Shengwuxue
Jichu yu Linchuang

◎主 编: 陈丙莺 陈子兴

东南大学出版社

内 容 提 要

本书是作者在对医学院校研究生进行多年教学的基础上,对讲授内容不断进行总结、充实、修改后编写而成的。本书系统地介绍了分子生物学的基本概念、基本理论和基本技术,并从分子生物学的角度,重点介绍了当前与临床医学相关主要领域内的研究热点的背景资料和最新进展,力求使读者对相关内容有较系统和较新的认识。全书约 46 万字,共 19 章,并附有插图 145 帧,以求利用图解来说明分子生物学中的一些抽象概念和理论。

本书适用于从事生命科学各学科的教师和研究人员,尤其适合医学院校研究生、本科生和临床医生使用。

图书在版编目(CIP)数据

分子生物学基础与临床/陈丙莺主编. —南京:东南大学出版社,2000.2

ISBN 7-81050-595-5

I. 分… II. 陈… III. ①分子生物学-基本知识
②分子生物学-临床应用-研究 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 55573 号

东南大学出版社出版发行
(南京四牌楼 2 号 邮编 210096)

出版人: 宋增民

江苏省新华书店经销 常熟市华顺印刷有限公司印刷

开本: 787mm × 1092 mm 1/16 印张: 18.75 字数: 456 千字

2000 年 2 月第 1 版 2004 年 1 月第 5 次印刷

印数: 8 501 — 10 500 定价: 25.00 元

序

21 世纪将是生命科学的世纪,分子生物学则是当前生命科学发展的主流。它带动着生命科学的全面发展,为工业、农业、国防和医学提供新的研究思路、策略和技术方法。在医学领域,分子生物学已广泛地向基础医学和临床医学各学科渗透,同时各学科也沿着分子水平深入发展各自的学科,从而形成了分子医学(molecular medicine)及许多冠以“分子”的新分支学科,诸如分子免疫学、分子遗传学、分子病理学、分子肿瘤学、分子核医学、分子流行病学等。今日医学院校的研究生,将是新世纪的医学各学科专家,肩负着促进医学科学发展的重大任务,必须了解和掌握分子生物学的知识和技术。随着分子生物学日新月异的发展,不断涌现的新理论、新概念和新方法,可以说形成了巨大的“取之不尽,用之不竭”的知识库。在校研究生授课时数有限,而且从事不同学科的研究生对分子生物学要求的深度、广度以及将来的发展方向不尽相同,如何针对医学院校研究生的不同需要编好具有自己特色的教材是个值得商榷和颇有争议的问题。

《分子生物学基础与临床》一书系由南京医科大学的陈丙莺和苏州医学院的陈子兴两位教授主编,由约 20 位基础学科教师和临床医学科研人员通力合作编写而成,该书的编写不同于经典的分子生物学理论教材,在分子生物学基础与临床研究结合方面做了某些有益的探索和尝试。从而可使医学院校的研究生能更多地学会如何运用分子生物学的基础理论、基本概念去思考分析他(她)们所要解决的医学问题,并能设计出解决问题的实验路线和方法。对医学科学的研究能起到入门的作用,形成考虑和解决问题的思路,并为他们在各自所从事的主要医学领域内选择课题、设计技术路线和采用实验方法提供背景资料和信息。

该书的前一部分主要由富有教学经验的基础学科教师负责编写。编写后一部分各章的作者多为参加实际相关领域内的分子生物

学研究的临床医学实验科研人员,因而能较具体地结合自己的实践体会对有关问题进行论述。

本书除可作为医学院校研究生的教材外,对广大从事临床医学而希望获得基本的分子生物学知识并应用于临床的青年医师或青年医学科研人员也颇有参考价值。

上海第二医科大学
生物化学与分子生物学教授
陈诗书
1999.11.1

前言

生物学是以生命为研究对象的科学。经典的生物学是宏观的生物学,它主要研究的是生物体的种系、群体和个体。对它们的外部性状、习性进行观察、描述和分类,从而认识它们。但这种认识是表面的,尚不能揭示生命的本质及它们内在的联系。随着人们对生命现象认识的不断深入,产生了微观生物学。微观生物学着眼于生物体的微细结构以及这些结构的功能和变化。自 20 世纪 50 年代以来,由于物理学、化学等现代科学的进展和渗透,使生物学的进展突飞猛进,取得一批具有根本意义的重大成果。例如,作为遗传物质基础的脱氧核糖核酸(DNA)分子双螺旋结构被发现和阐明,蛋白质和核酸分子的化学组成和空间构型被确定,蛋白质和核酸在体外被成功合成,遗传信息的储存、复制、传递和调控机制被基本解析。特别是以重组 DNA 技术为代表的现代高科技技术的建立、应用和推广,使生物科学从一门古老的学科一跃而进入了分子水平。分子生物学作为一门新兴的学科由此而诞生并迅速发展,它的任务是从微观上对组成生物体的大分子的结构、功能和动态变化,以及这些分子间的相互作用进行深入研究,从而揭示出包括生物种系的起源、生长、发育、延绵和进化等一系列生命的本质问题。

分子生物学从建立开始就显示出旺盛的生命力和非凡的活力,并很快表现出对人类社会、社会生产力和社会生活方式的巨大影响和冲击。这是因为建立在分子生物学实验基础上的日新月异、层出不穷的新现象、新规律、新假说、新理论,不但为我们认知自然界的生物、认识人类自身提供了源源不断的信息流和知识流,更为我们改变自然界中的生物体系、改变人类自身提供了有效的武器。这在分子生物学时代到来之前是不可思议的。分子生物学的理论和方法除了具有重大的理论意义,更被迅速应用到社会生产和生活的各个方面,有力地促进了社会生产力的发展,并收到立竿见影的奇效。例如,应用分子生物学的方法改变谷物、蔬菜和牲畜的品种,提高其抗病能力,增加所含的养分,从而培育出优良品种,大大提高了产量和质量。又如应用重组 DNA 等生物工程技术已能大量制造和获得许多自然环境中极少因而极为昂贵的生物活性物质,如生长激素、胰岛素、干扰素和血小板凝血因子等,并用于社会实践中。分子生物学的理论和技术以前所未有的速度广泛被应用到医药、食品、农业、畜牧业和能源等产业中,产生出巨大的经济效益和社会效益。以分子生物学为代表的现代生物技术已使人类从认识生物、利用生物的时代进入了改造生物并创造新生物的新时代。

医学是受益于分子生物学飞速发展的主要领域之一。分子生物学的知识和技术在基础医学各学科中广泛渗透、融会和应用,并与这些医学基础学科结合,形成了分子免疫学、分子病理学、分子遗传学、分子药理学,等等。大大推动了基础医学的发展,使医学对人类自身的认识从肤浅、粗放和以经验为出发点的阶段进入更深入、精细和一切从实验出发的理性阶段,从而得以从分子水平更深刻地认识人类本身。在对人体生理状态下器官、组织、细胞的正常结构和功能深刻认识的基础上,必然会对病理状态下发生的改变及其发生机制获得更为准确深入的理解。现代生物医学的成就已经说明,人类一切疾病的发生从根本上说,无不与自身遗传物质的改变有关,即由自身遗传物质的内在缺陷所致或是和外部环境与人类自身遗传物质的相互作用所致的改变有关。所以,在一定意义上,分子生物学必将为人类各种

疾病的发病机制提供最根本的解释。这些成就最终无疑将为临床医生更准确地诊断疾病、更有效地治疗疾病提供最强大的武器。事实上,自 20 世纪 80 年代以来,已涌现出越来越多的范例,表明分子生物学对临床医学的诊断和治疗具有强大的推动力和冲击力。例如,某些过去我们对之束手无策的遗传病,已经可以通过“基因转移或纠正”的方法给予有效的治疗。在恶性肿瘤发生的早期,已经可以在 1 万个正常细胞中发现一个肿瘤细胞,从而为根治肿瘤提供了宝贵的时机。对许多造成重大疫情的细菌株或病毒,也已经可以准确地实施监控和预防。在分子生物学进入和应用于临床医学领域之前,取得这些成就是完全无法想象的。可以预料,今后分子生物学还会以更快的速度全面地与基础医学和临床医学相结合,广泛深入到许多目前尚未涉及的领域,在下一世纪的医学领域里创造出更多的奇迹。

作为一名当代高等医学院校的学生,特别是高等医学院校的研究生,在下一世纪将成为未来的医师和成熟的医学科学家,去面对维护人类健康、社会文明进步的巨大挑战和机遇,去攻克危害人类健康的堡垒,去追踪国际生物医学发展的前沿和热点,去独立主持和开展研究并做出自己的创新和贡献。显然,不掌握分子生物学的基本理论和实验技术是完全不能胜任的。因此,越来越多的研究生都认识到分子生物学对自己的科学事业和医学生涯的重要性,踊跃参加分子生物学课程的学习。许多研究生导师也充分认识到分子生物学在本学科发展中的作用,要求研究生必须学习这门课程。

为顺应这种形势的要求,南京医科大学和苏州医学院两校自 20 世纪 80 年代中后期即先后为本校的研究生班开办了分子生物学课程,历年来不断充实和完善课程内容,改进教学方法,受到越来越多研究生的欢迎。但经过多年的教学,我们也感到有不少欠缺,其中最主要的是感到没有一本合适的教材。目前虽然不乏出版了的分子生物学、医学分子生物学专著和各种讲义,但真正适合医学院校研究生,用以入门,并能指导其学位课题研究的参考书很少。不少研究生反映,学了分子生物学的理论,但仍然不知如何着手解决面对的学位课题。在数年的分子生物学教学实践中,编者感到,高等医学院校研究生对学习分子生物学课程的要求和期望与综合大学生物系或生物技术系的研究生有所不同。后者偏重学科的基础理论、基础研究,更多地要求课程内容的系统完整、严谨缜密,以便将来在生命科学领域内更广泛地探索未知。而前者所面对的任务是了解和掌握分子生物学的基本理论、基本概念和实验技术,用以研究和解决医学领域内较具体的问题。这些问题往往涉及某种疾病的发病机制或诊断治疗,因而更多地需要学会如何运用分子生物学的基本理论、基本概念去思考、分析他们所要解决的医学问题,并设计出解决问题的实验路线和方法。由于医学院校的课时所限和重点不同,授课中不可能花太多时间讲解基本理论,而需要较多地结合具体的医学问题讲解才能收到更好的效果。基于上述理念,我们尝试将两校原先各自所编的分子生物学讲义融合在一起,在使分子生物学的基本理论不失系统、完整的同时,根据各参编者所从事和熟悉的研究领域,从分子生物学的角度介绍当前与医学相关的重要领域的主要热点和背景资料,引导读者应用分子生物学的理论和概念去思考、分析、理解这些内容,帮助研究生选择和形成自己的思路,从而对他们设计课题研究的路线、方法有所裨益。为使研究生对分子生物学在医学中的最新应用成果和发展方向有所了解,我们也简要介绍了人类基因组研究、生物克隆技术和基因芯片技术及应用等最新进展。为方便研究生准备分子生物学实验,我们在书中还附了当前供应分子生物学常用试剂的国内外的主要公司和相关信息来源的地址和国际互联网网址,以备查阅。

希望本书的出版对读者,尤其是研究生学习、掌握和应用分子生物学的理论和技术有所帮助。由于编者的学识和经验有限,书中的错误和疏漏在所难免,敬请各位同仁批评指正,并提出宝贵意见,以便再版时改进。

陈子兴 陈丙莺

1999 年 11 月

目 录

1 核酸的结构与功能	(1)
1.1 核酸的化学组成	(1)
1.1.1 碱基	(1)
1.1.2 戊糖	(1)
1.1.3 核苷	(3)
1.1.4 核苷酸	(3)
1.1.5 核酸	(4)
1.2 DNA 的结构与功能	(5)
1.2.1 DNA 的结构	(5)
1.2.2 DNA 的理化性质	(13)
1.3 RNA 的结构与功能	(15)
1.3.1 RNA 的一般结构特征	(15)
1.3.2 RNA 的种类	(15)
1.3.3 RNA 的剪接与核酶	(18)
2 基因和基因组的结构与功能	(23)
2.1 基因和基因组的概念	(23)
2.1.1 基因的生物学概念	(23)
2.1.2 基因的现代概念	(24)
2.1.3 基因组的概念	(24)
2.2 原核生物基因组的特点	(24)
2.2.1 病毒基因组	(25)
2.2.2 细菌基因组	(26)
2.3 真核生物基因组的特点	(27)
2.3.1 重复序列	(27)
2.3.2 多基因家族	(30)
2.3.3 超基因家族	(31)
2.3.4 单一序列(单拷贝序列)	(31)
2.3.5 断裂基因(不连续基因)	(31)
2.3.6 移动基因(转座子和转位子)	(31)
2.4 人类基因组的研究计划	(33)
2.4.1 HGP 的提出和意义	(33)
2.4.2 HGP 的研究目标和内容	(33)

2.4.3	HGP 已取得的成果	(34)
2.4.4	人类疾病相关基因的鉴定	(35)
3	基因表达的调控	(37)
3.1	概述	(37)
3.2	原核生物基因表达的调控	(37)
3.2.1	原核生物基因表达的特点	(37)
3.2.2	原核生物基因表达的调控	(38)
3.3	真核生物基因表达的调控	(46)
3.3.1	真核生物基因表达的特点	(46)
3.3.2	真核生物基因表达的调控	(46)
4	分子克隆	(54)
4.1	分子克隆中常用的工具酶	(55)
4.1.1	限制性内切酶	(55)
4.1.2	T ₄ DNA 连接酶	(56)
4.1.3	Klenow 片段	(56)
4.1.4	(小)牛小肠碱性磷酸酶	(57)
4.1.5	逆转录酶	(57)
4.2	分子克隆中常用的载体	(57)
4.2.1	质粒载体	(57)
4.2.2	噬菌体载体	(58)
4.2.3	病毒载体	(60)
4.2.4	YAC 载体	(61)
4.3	体外连接(目的基因与载体体外重组)	(61)
4.3.1	粘性末端连接法	(61)
4.3.2	平头末端连接法	(61)
4.3.3	人工接头连接(加连接子)	(62)
4.3.4	加适配子	(62)
4.4	重组体导入受体细胞	(63)
4.4.1	转化与转染	(63)
4.4.2	感受态细胞的转化与转染方法	(63)
4.5	阳性克隆的筛选与鉴定	(63)
4.5.1	遗传表型改变筛选法	(63)
4.5.2	电泳筛选法	(64)
4.5.3	核酸分子杂交法	(64)
4.5.4	免疫学检测	(64)
4.5.5	核酸序列测定	(64)
4.6	目的基因的分离与合成	(65)
4.6.1	限制性核酸内切酶直接分离获得	(65)
4.6.2	从基因组文库中筛选	(65)

4.6.3	逆转录制备 cDNA 或从 cDNA 文库中筛选	(65)
4.6.4	人工合成基因	(65)
4.6.5	PCR 扩增目的基因	(65)
5	克隆基因的表达	(66)
5.1	外源基因在原核细胞中的表达	(66)
5.1.1	原核生物基因表达的特点	(66)
5.1.2	构建原核表达载体重要元件	(66)
5.1.3	有功能的启动子的分离	(67)
5.1.4	常见的可调控的强启动子	(67)
5.1.5	原核表达载体类型	(69)
5.1.6	用于原核表达的外源基因的获得	(71)
5.2	外源基因在真核细胞中的表达	(72)
5.2.1	酵母表达系统	(72)
5.2.2	哺乳动物细胞表达系统	(74)
5.3	表达产物的检测	(77)
6	核酸分子杂交	(78)
6.1	核酸分子杂交的基本原理	(78)
6.1.1	变性	(78)
6.1.2	复性	(79)
6.1.3	杂交	(79)
6.1.4	预杂交	(81)
6.2	核酸探针	(81)
6.2.1	核酸探针的类型	(81)
6.2.2	放射性标记核酸探针	(83)
6.2.3	非放射性标记核酸探针	(86)
6.3	核酸分子杂交技术	(88)
6.3.1	膜上印迹杂交	(88)
6.3.2	核酸原位杂交	(93)
6.3.3	液相杂交技术	(93)
7	聚合酶链反应	(95)
7.1	PCR 原理与特点	(95)
7.1.1	PCR 的基本原理	(95)
7.1.2	PCR 技术的特点	(96)
7.1.3	常规的 PCR 操作	(97)
7.2	PCR 条件的优化	(98)
7.2.1	模板核酸	(98)
7.2.2	引物	(98)
7.2.3	耐热 DNA 聚合酶	(99)
7.2.4	脱氧核苷三磷酸	(100)

7.2.5 缓冲液	(100)
7.2.6 Mg^{2+}	(100)
7.2.7 PCR 循环数	(101)
7.2.8 其它因素	(101)
7.2.9 PCR 易发生的问题及解决方法	(102)
7.3 PCR 技术的发展	(102)
7.3.1 逆转录 PCR	(102)
7.3.2 锚定 PCR	(102)
7.3.3 反向 PCR	(103)
7.3.4 随机引物 PCR	(103)
7.3.5 差异显示 RT-PCR	(103)
7.3.6 单链构象多态性 PCR	(104)
7.3.7 俘获 PCR	(105)
7.4 PCR 技术在医学上的应用	(105)
7.4.1 PCR 技术在法医学上的应用	(105)
7.4.2 遗传病相关基因的检测	(106)
7.4.3 致病病毒的检测	(107)
7.4.4 肿瘤的诊断和研究	(109)
7.4.5 感染性疾病病原体的诊断和研究	(109)
8 基因诊断	(111)
8.1 基因诊断概况	(111)
8.2 基因诊断的策略和基本技术	(111)
8.2.1 基因诊断的主要策略	(111)
8.2.2 基因诊断的基本技术	(114)
8.3 基因诊断的应用	(115)
8.3.1 基因诊断在恶性肿瘤中的应用	(115)
8.3.2 基因诊断在感染性疾病中的应用	(116)
8.3.3 基因诊断在遗传性出血性疾病中的应用	(117)
8.3.4 产前基因诊断	(117)
8.4 基因芯片的杂交扫描技术及其将来在疾病诊断中的应用前景	(118)
9 基因转移技术的生物学应用——转基因动物、生物克隆和基因治疗	(119)
9.1 基因转移技术	(119)
9.2 转基因技术在生物学中的应用和发展	(119)
9.3 转基因动物及转基因动物生物反应器	(120)
9.3.1 经典的转基因动物技术路线	(120)
9.3.2 转基因动物的用途	(121)
9.3.3 生物克隆技术与转基因动物技术	(122)
9.3.4 转基因动物技术路线中的转基因靶细胞——胚胎干细胞	(123)
9.4 基因敲除技术和基因敲除小鼠模型	(123)

9.5	基因治疗的概念、条件和方法	(124)
9.5.1	基因治疗的概念和条件	(124)
9.5.2	基因治疗的靶细胞和转基因的方法	(125)
9.6	当前基因治疗的主要策略	(126)
9.6.1	对单基因遗传病的基因治疗	(126)
9.6.2	对恶性肿瘤的基因治疗	(126)
9.6.3	基因治疗的现存问题和展望	(128)
10	糖复合物的结构和功能	(129)
10.1	糖蛋白	(129)
10.1.1	糖蛋白的结构	(129)
10.1.2	糖蛋白中糖部分的代谢	(132)
10.1.3	糖蛋白的降解	(136)
10.2	蛋白聚糖	(136)
10.2.1	蛋白聚糖的分子组成和分类	(136)
10.2.2	蛋白聚糖的代谢和病理学	(139)
10.3	糖脂	(141)
10.3.1	鞘糖脂的化学组成、结构、分类和命名	(141)
10.3.2	糖脂的代谢	(144)
10.3.3	糖脂的生物学功能	(147)
10.3.4	糖脂与疾病的关系	(152)
11	细胞信息传递和受体分子生物学	(156)
11.1	细胞信息传递概述	(156)
11.2	受体的结构与功能	(157)
11.2.1	离子通道型受体	(157)
11.2.2	G 蛋白偶联受体	(158)
11.2.3	酶蛋白偶联受体	(161)
11.2.4	细胞内受体——甾体激素受体超级家族	(163)
11.3	主要跨膜信息传递系统	(165)
11.3.1	cAMP 信息传递系统	(165)
11.3.2	Ca^{2+} 信息传递系统	(166)
11.3.3	肌醇磷脂信息传递系统	(168)
11.3.4	cGMP 信息传递系统	(171)
11.3.5	与酶偶联受体的信息传递系统	(171)
12	细胞分裂、细胞周期和调控细胞周期进程的分子机制	(174)
12.1	细胞分裂	(174)
12.2	细胞周期	(174)
12.3	细胞周期的调控	(175)
12.3.1	周期素和周期素依赖性激酶	(175)
12.3.2	酵母细胞周期的调控	(175)

12.3.3 哺乳动物细胞周期的调控机制	(176)
12.4 细胞周期检查站及其功能	(176)
12.5 周期素依赖性激酶抑制物	(177)
12.5.1 p21	(177)
12.5.2 p27	(178)
12.5.3 p16	(178)
12.6 Cdk 调控细胞周期进程的作用蛋白质底物:Rb 蛋白和 E2F	(179)
12.7 细胞周期的调控异常和恶性肿瘤	(180)
13 细胞凋亡	(182)
13.1 概述	(182)
13.2 细胞凋亡的特征	(183)
13.2.1 形态学变化	(183)
13.2.2 细胞凋亡的生化过程	(184)
13.3 与细胞凋亡有关的因素和基因调控	(186)
13.3.1 导致细胞凋亡的常见因素	(186)
13.3.2 与凋亡有关的基因调控	(186)
13.4 细胞凋亡检测中常用的方法	(190)
13.4.1 电镜及光镜下形态学观察	(190)
13.4.2 细胞 DNA 提取物的 DNA ladder 电泳实验	(190)
13.4.3 细胞核小体相关 DNA 片段的检测	(190)
13.4.4 凋亡细胞 DNA 断裂点的原位标记实验	(192)
13.4.5 凋亡细胞表面磷脂酰丝氨酸的测定	(192)
13.4.6 PARP 活性检测实验	(193)
13.4.7 染料排斥实验	(193)
13.4.8 有关基因的表达测定	(194)
14 恶性肿瘤发生的分子机制	(195)
14.1 分子肿瘤学概述	(195)
14.1.1 恶性肿瘤细胞的生物学特性	(195)
14.1.2 恶性肿瘤是一种分子病	(195)
14.2 逆转录病毒和癌基因	(196)
14.2.1 逆转录病毒的生活史和病毒癌基因 V-onc 的发现	(196)
14.2.2 原癌基因 c-onc 及其与病毒癌基因 V-onc 的关系	(197)
14.2.3 原癌基因被异常激活的机制与肿瘤发生的相关性	(197)
14.2.4 原癌基因的分类	(199)
14.3 抑癌基因及抑癌基因的致癌机制	(200)
14.3.1 抑癌基因及其与肿瘤发生的相关性	(200)
14.3.2 几种抑癌基因简介	(201)
14.3.3 恶性肿瘤中抑癌基因改变的分子流行病学	(203)
14.4 其它肿瘤恶性表型相关基因	(204)

14.5 恶性肿瘤发生的分子机制为普查、预防和诊治提供理论依据	(205)
15 造血生长因子和受体的基因结构与功能	(206)
15.1 概述	(206)
15.2 造血生长因子及其受体的基本特征	(206)
15.2.1 IL-1	(207)
15.2.2 IL-2	(208)
15.2.3 IL-3	(208)
15.2.4 IL-4	(208)
15.2.5 IL-5	(208)
15.2.6 IL-6	(209)
15.2.7 IL-7	(209)
15.2.8 IL-8	(209)
15.2.9 IL-9	(209)
15.2.10 IL-10	(209)
15.2.11 IL-11	(209)
15.2.12 IL-12	(210)
15.2.13 IL-13	(210)
15.2.14 G-CSF	(210)
15.2.15 GM-CSF	(210)
15.2.16 M-CSF	(210)
15.2.17 SCF	(211)
15.2.18 TNF	(211)
15.2.19 INF	(211)
15.3 跨膜受体的结构、信号传导与病理异常	(212)
15.3.1 跨膜受体的结构及功能区段	(212)
15.3.2 跨膜受体介导的信号传导途径	(213)
15.3.3 受体基因结构异常的病理意义	(215)
15.4 可溶性受体	(215)
15.4.1 可溶性受体生物学作用的模式	(215)
15.4.2 可溶性受体异常与临床的关联	(217)
16 放射线的分子生物学效应	(218)
16.1 DNA 分子的化学结构	(218)
16.2 DNA 结构的辐射损伤类型及其产生机制	(218)
16.2.1 碱基的损伤	(218)
16.2.2 糖基的破坏	(219)
16.2.3 DNA 链的断裂	(219)
16.2.4 DNA 链的交联	(220)
16.2.5 DNA 二级、三级结构的变化	(221)
16.2.6 DNA 损伤的非随机性	(221)

16.3	DNA 辐射损伤的修复及其机制	(222)
16.3.1	回复修复	(222)
16.3.2	切除修复	(223)
16.3.3	重组修复	(223)
16.3.4	SOS 修复	(224)
16.3.5	错配修复和适应性修复	(225)
16.3.6	基因组内 DNA 修复的不均一性	(226)
16.4	辐射诱发的基因突变	(226)
16.4.1	辐射诱发基因突变的概念	(226)
16.4.2	辐射诱发基因突变的基本类型	(226)
16.4.3	辐射诱发基因突变的检测	(227)
16.4.4	辐射诱发基因突变效应的特征	(227)
16.4.5	用于评估辐射损伤的分子标志	(229)
16.4.6	与辐射致突变相关的若干问题	(230)
17	抗体和 TCR 受体的分子生物学基础及其意义	(233)
17.1	抗体(Ig)多样性的遗传基础	(233)
17.2	免疫球蛋白基因的基本结构	(233)
17.2.1	Ig 基因的染色体定位	(233)
17.2.2	Ig 轻链基因的结构	(234)
17.2.3	Ig 重链基因的结构	(234)
17.3	免疫球蛋白基因的重排	(235)
17.3.1	可变区基因的重排	(235)
17.3.2	重链 V-D-J 与 CH 的连接	(236)
17.3.3	重链的类型转换	(236)
17.4	抗体(免疫球蛋白)多样性在医学上的应用和意义	(237)
17.5	TCR 受体库的偏移和选择性取用	(238)
17.5.1	TCR 结构	(238)
17.5.2	TCR 基因的结构及其重排	(239)
17.5.3	TCR 受体库的构建	(240)
17.5.4	TCR 受体库的偏移和选择性取用的临床意义	(241)
18	分子生物学实验技术在生物医学研究中的应用路线和策略	(243)
18.1	概述	(243)
18.2	应用分子生物学实验技术解决的生物医学领域内的主要问题	(243)
18.2.1	人类基因型与表型之间的关系	(243)
18.2.2	表型导向法和基因导向法	(244)
18.3	检测细胞基因组或克隆载体中基因片段的存在及其结构改变	(245)
18.3.1	RFLP	(245)
18.3.2	PCR-SSCP 和 PCR-DGGE	(246)
18.4	检测基因在特定组织环境中的时空表达和表达调控机制	(246)

18.4.1 Northern 印迹转移杂交和 RNA 保护检测	(246)
18.4.2 RT-PCR	(247)
18.4.3 Western 印迹转移	(248)
18.5 从细胞获得新表型时发生的基因改变,寻找未知的表型相关基因	(248)
18.5.1 差减杂交 cDNA 文库的构建和筛选	(248)
18.5.2 差异显示 PCR(DD-PCR)	(249)
18.5.3 代表性差异分析(RDA)	(249)
18.6 探讨蛋白质分子与特定基因的关系和相互作用	(250)
18.6.1 DNA 迁移延迟实验	(250)
18.6.2 DNA 甲基化干扰实验	(251)
18.6.3 DNase I 保护的 DNA 足迹实验	(251)
18.7 分子生物学中常用的实验技术	(252)
18.7.1 放射性同位素	(252)
18.7.2 离心	(252)
18.7.3 电泳	(253)
18.7.4 层析	(254)
18.7.5 研究核酸常用的几种方法	(255)
19 现代生物工程技术的应用和产业化	(257)
19.1 概述	(257)
19.2 基因工程药物的研究与开发	(258)
19.2.1 获得基因	(258)
19.2.2 基因载体的制备	(259)
19.2.3 基因表达系统	(260)
19.2.4 基因工程产品的纯化	(263)
19.2.5 基因工程药物的质量控制	(263)
19.2.6 基因工程药物质量控制要点	(264)
19.3 基因工程药物研究开发的程序和要求	(264)
19.3.1 基因工程生物制品研究、开发、生产过程	(264)
19.3.2 实验阶段的考虑要点	(265)
19.3.3 小量试制阶段需要解决的问题	(265)
19.3.4 中间试制的基本要求	(265)
19.3.5 基因工程生物制品的一致性和稳定性	(265)
19.3.6 优先研究开发重点产品的考虑要点	(265)
19.3.7 加速我国基因工程生物制品工业化生产需要解决的问题	(266)
19.3.8 生物制品的范围	(266)
19.3.9 我国对生物制品规定的范围	(266)
19.3.10 我国基因工程生物制品开发现状与展望	(266)
19.3.11 加速新生物制品的审评	(267)
19.4 基因工程疫苗的研究与开发	(267)

19.4.1 基因工程疫苗研究和开发的原则	(267)
19.4.2 基因工程疫苗研究和开发的途径	(267)
19.4.3 基因工程疫苗研究和开发的种类	(268)
19.4.4 基因工程疫苗研究开发的现存问题 and 研究趋向	(269)
19.5 基因工程抗体的研究和开发	(270)
19.5.1 基因工程抗体的由来和产生	(270)
19.5.2 基因工程抗体的种类	(271)
参考文献	(274)
附录一 分子生物学实验试剂与仪器国内外主要供应公司	(276)
附录二 生物医学有关常用服务器网址	(280)